



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: Formulaciones mucoadhesivas para la
prevención del VIH (I)**

Autor: Jesús Ramírez Roderó

Fecha: Julio 2020

Tutor: Roberto Ruiz Caro

I.- RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) supone actualmente uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial. En los últimos años, más de la mitad de las personas infectadas con el virus han sido mujeres, que a día de hoy suponen un 52% del total de los casos. Concretamente, el grueso de los casos lo ocupan mujeres que residen en países de ingresos bajos o en vías de desarrollo y, en menor proporción, personas de países desarrollados que realizan prácticas de riesgo, de ahí la necesidad de instaurar un plan de prevención efectivo en este tipo de personas. Con este fin y desde los años 90, se han ido desarrollando una serie de formulaciones vaginales y anales que intentan poner freno al contagio del VIH; desde geles, anillos vaginales, comprimidos y *films*, hasta nanopartículas, fibras electrohiladas, probióticos modificados y otros sistemas. A pesar de que algunas de estas formulaciones han dado resultados realmente positivos, aún queda un largo camino que recorrer basado en la mejora de las características, de la eficacia y de los costes de producción, para así permitir su aplicación en la práctica clínica y su lanzamiento al mercado.

Palabras Clave: VIH, SIDA, transmisión sexual, prevención, microbicida, administración vaginal, administración rectal.

II.- INTRODUCCIÓN: ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

1.- VIH/SIDA: PATOGENIA, ESTRUCTURA Y REPLICACIÓN, EPIDEMIOLOGÍA, TRANSMISIÓN, FASES CLÍNICAS, TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

1.1.- Patogenia

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un retrovirus de la subfamilia lentivirus que presenta linfotropismo CD4, es decir, afinidad por las células del organismo humano con receptor CD4 (linfocitos, monocitos y macrófagos), especialmente por los linfocitos CD4, principales afectados en la infección por VIH. En estas células del sistema inmune el virus se replica de manera agresiva, provocando en el hospedador una inmunosupresión que se irá agravando con el paso del tiempo hasta dar lugar a lo que conocemos como Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), que aparece en los estadios más avanzados de la infección por el VIH, momento en el que se abrirá la puerta a infecciones oportunistas, afectaciones neurológicas y determinados tipos de cáncer^(1,2).

Se diferencian dos tipos serológicos del VIH; El VIH-1, responsable de la mayoría de las infecciones alrededor del mundo⁽³⁾ y el VIH-2, cuya infección es endémica en África occidental⁽⁴⁾.

La inmunosupresión que produce el virus no se debe únicamente a la destrucción directa de los linfocitos CD4 infectados por efecto citopático, sino que en ella también influyen una serie de mecanismos de interferencia producidos por el propio sistema inmune, como son la redistribución linfocitaria, el bloqueo en la regeneración de los linfocitos, la destrucción de linfocitos infectados por linfocitos citotóxicos, la apoptosis inducida por proteínas tóxicas del virus y la hiperactivación y agotamiento del sistema inmune⁽²⁾.

1.2.- Estructura y replicación

El VIH es un virus RNA que, al igual que los demás retrovirus, posee la enzima transcriptasa inversa, la cual permite, junto a la maquinaria celular del hospedador, la síntesis de DNA a partir del RNA vírico. Presenta una estructura esférica de unos 110nm de diámetro en la cual se pueden diferenciar tres capas (Figura 1)⁽⁵⁾:

- Capa externa o envoltura: Consiste en una membrana lipídica en la que se insertan las glucoproteínas gp120 (de superficie) y gp41 (transmembrana), así como proteínas derivadas de la célula huésped como son receptores celulares y antígenos CMH I y II. Por último, bajo la membrana, encontramos la proteína matriz p17, que se une a la gp41. Tanto la gp120 como la gp41 son de especial importancia en el proceso infeccioso, ya que el virus las empleará para penetrar en la célula huésped.
- Cápside icosaédrica: Formada por la proteína p24.
- Capa interna o nucleoide: Contiene el RNA viral, concretamente dos moléculas monocatenarias del mismo, así como nucleoproteína p7 y algunas enzimas necesarias para su replicación, como son la proteasa, la integrasa y la ya mencionada transcriptasa inversa.

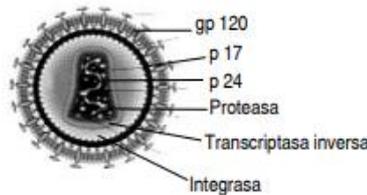


Figura 1.- Estructura del VIH⁽⁵⁾

El ciclo biológico o replicativo del VIH se compone de una fase temprana, que se inicia con la entrada del virus a la célula huésped y termina con la integración del DNA viral en el genoma de la célula, y una fase tardía, que supone la transcripción del genoma viral y la generación de nuevos virus completos con capacidad infectiva⁽⁵⁾. De manera más completa, podemos dividir el ciclo en 7 etapas⁽⁶⁾:

- Enlace o fijación: Unión al receptor CD4 de los linfocitos a través de la gp120. Esta unión produce un cambio conformacional que permite la unión con correceptores, que a su vez provocará un cambio en la gp41, dando lugar a la siguiente etapa.
- Fusión: La gp41 se modifica y permite la unión y fusión entre la envoltura del virus y la membrana celular del linfocito CD4.
- Transcripción inversa: El VIH, ya dentro de la célula, hará uso de su transcriptasa inversa para convertir su RNA en DNA viral, que se acoplará a distintos factores celulares y virales formando un complejo de preintegración que se desplazará al núcleo del linfocito.
- Integración: Una vez dentro del núcleo, la enzima integrasa permitirá insertar el DNA viral en el material genético del linfocito.
- Multiplicación: El virus empleará la maquinaria celular del linfocito para crear las estructuras necesarias que den lugar a nuevos virus.
- Ensamblaje: El nuevo RNA del VIH junto a las proteínas del mismo se dirigen a la membrana del linfocito para ensamblarse como un virus inmaduro no infeccioso.
- Gemación: El VIH inmaduro es impulsado hacia el exterior del linfocito y gracias a la enzima proteasa se permite la activación de las proteínas y el paso del virus inmaduro a virus maduro con capacidad infectiva.

1.2.- Epidemiología

El VIH supone uno de los mayores problemas de salud pública a nivel mundial, ya que desde su aparición se ha cobrado más de 32 millones de vidas y 37,9 millones de personas conviven actualmente con él⁽⁷⁾. Sin embargo, gracias a los avances en medicina, se ha conseguido que la infección por el VIH pase de ser una infección agresiva y con la muerte prematura como desenlace, a convertirse en un problema de salud crónico que en la medida de lo posible permite a los infectados llevar una vida larga y saludable. A día de hoy y a nivel mundial, aproximadamente un 65% de las personas infectadas reciben tratamiento antirretroviral (TAR)⁽⁸⁾. Este porcentaje de personas en TAR no es más elevado porque en los países en vías de desarrollo o con ingresos bajos y medios⁽⁹⁾ la población infectada en tratamiento no supera el 62% en el caso de los adultos ni el 54% en el caso de los niños, de ahí la preocupación de las organizaciones e instituciones expertas en el tema, ya que casi un 70% de los casos de VIH se concentra en este tipo de países, concretamente en la región de África Subsahariana. Debido a las deficiencias en los servicios relacionados con el VIH en relación a las pruebas de detección, al tratamiento y a la atención, en 2018 murieron 770.000 personas por causas relacionadas con el virus, a la vez que 1,7 millones de personas se infectaba.

En los países desarrollados, los grupos de población en riesgo de contraer la enfermedad son hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, personas que se inyectan drogas, personas recluidas en cárceles o similares, trabajadores del sexo y sus clientes y personas transgénero. De hecho, en 2018 estos grupos supusieron por primera vez más de la mitad de las nuevas infecciones a nivel mundial, por lo que es de vital importancia la ayuda, la atención y el tratamiento en estos grupos clave.

Otro grupo particularmente vulnerable es el de las adolescentes y mujeres jóvenes de África meridional y oriental, de ahí que la mayoría de las formulaciones que se verán en el apartado de resultados se centren en el uso vaginal como vía de administración, ya que la desigualdad, la falta de conocimiento y la violencia de género en estas zonas ponen a las mujeres como diana del VIH. Según datos de la ONU⁽¹⁰⁾, más de la mitad de las personas que hoy conviven con el VIH son mujeres y su proporción va en aumento. Esto se debe, además de a los ya mencionados factores socioculturales de los países en vías de desarrollo, a factores biológicos propios del sexo femenino.

Como datos esperanzadores, entre 2000 y 2018, las infecciones por VIH a nivel mundial disminuyeron un 37%, así como las muertes relacionadas con el mismo lo hicieron en un 45%, salvándose 13,6 millones de vidas gracias al TAR.

1.3.- Transmisión

El VIH puede transmitirse por⁽¹¹⁾:

- Relaciones sexuales (anales o vaginales) o contacto bucogenital sin la debida protección con una persona infectada. Supone la mayoría de las infecciones.
- Transfusiones de sangre, productos sanguíneos o trasplantes de tejido contaminados.
- Intercambio de agujas o jeringas contaminadas.
- Uso de instrumental quirúrgico y otros objetos cortopunzantes contaminados.
- Transmisión de la madre al hijo a través del embarazo, el parto o la lactancia.

1.5.- Fases clínicas

En la infección por el VIH se distinguen las siguientes fases clínicas:

- Fase aguda o primoinfección: Puede ser asintomática o cursar con síntomas de síndrome retroviral agudo (fiebre, adenopatías, mialgias, cefaleas, etc.). El virus se replica rápidamente y se produce un descenso bruto de linfocitos CD4. Hacia el final de esta fase (aproximadamente 1 mes) comienzan a aparecer los anticuerpos específicos frente al virus.
- Fase crónica: Generalmente asintomática o con algunos síntomas menores, suele durar entre 5-10 años. Los anticuerpos al inicio de esta fase presentan niveles elevados, aunque según vayan pasando los años irán descendiendo lenta y progresivamente. La carga viral disminuye bruscamente al inicio de esta fase en comparación a la primera, debido a un ligero aumento de los niveles de linfocitos, aunque comenzará a ascender a medida que avance la infección y disminuyan los niveles de los mismos, llegando así a la última fase.
- Fase definitiva del SIDA: La carga viral es muy superior a la capacidad linfocitaria y aparecen enfermedades definitivas, como son las infecciones oportunistas, las neoplasias y el Síndrome de Desgaste.

1.6.- Tratamiento y prevención

Tratamiento

Actualmente no existe cura para la infección por el VIH, sino que el tratamiento se enfoca en detener la replicación del virus para impedir su transmisión a personas sanas. Los medicamentos indicados pueden agruparse en 6 clases distintas; 5 de ellas tienen como diana alguno de los pasos del ciclo replicativo del virus, mientras que la clase restante se centra en incrementar la eficacia de las anteriores actuando como potenciadores farmacocinéticos^(6,12):

1. Inhibidores Postfijación y Antagonistas de CCR5: Impiden que el virus entre en contacto con el linfocito al bloquear los receptores CD4 y los correceptores CCR5 de la superficie del mismo. Maraviroc (MVC) e ibalizumab-uyk.
2. Inhibidores de la fusión: Impiden la entrada del virus a la célula. Enfuvirtida.
3. Inhibidores de la transcriptasa inversa:
 - Análogos de nucleósidos (ITIAN): Abacavir (ABC), emtricitabina (FTC), lamivudina (3TC), fumarato de disopropilo de tenofovir (TDF) y zidovudina (ZDV).
 - No análogos de los nucleósidos (ITINN): Dapivirina (DPV), efavirenz (EFV), etravirina (ETR), nevirapina (NVP) y rilpivirina (RPV).
4. Inhibidores de la proteasa: Atazanavir (ATV), darunavir (DRV), fasmprénavir (FPV), ritonavir (RTV), que también se usa como potenciador farmacocinético, saquinavir (SQV) y tipranavir (TPV).
5. Inhibidores de la integrasa: Dolutegravir (DTG), elvitegravir (EVG) y raltegravir (RAL).
6. Potenciadores farmacocinéticos: Cobicistat (COBI) y ritonavir (RTV).

Actualmente, el TAR consiste en combinaciones de fármacos en un solo comprimido que actúan a diferentes niveles para así conseguirla mayor eficacia posible y que el paciente logre la supresión viral sin tener que seguir un tratamiento demasiado complejo que dificulte su cumplimiento.

Prevención

Las principales formas de prevención de la transmisión del VIH son⁽¹¹⁾:

- Evitar riesgos en las relaciones sexuales con el uso de preservativos.
- Realizarse pruebas de detección de manera periódica para conocer nuestro estado serológico, así como cumplir el tratamiento en caso de ser seropositivos con el fin de evitar la transmisión a personas sanas.
- Evitar consumir drogas de uso parenteral y, en caso de consumirlas, utilizar agujas y jeringas estériles.
- Higiene en las transfusiones y trasplantes. Los productos sanguíneos y tejidos deberán someterse a pruebas de detección del VIH.
- Utilizar **profilaxis preexposición (PrEP)** antes del comportamiento de riesgo y exigir profilaxis postexposición (PEP) si ha existido riesgo de contacto con el VIH. Este documento se va a centrar especialmente en la profilaxis preexposición, concretamente en el uso de formulaciones mucoadhesivas vaginales y anales que eviten el contagio del VIH y por tanto detengan su transmisión.

III.- OBJETIVOS

Se plantean como objetivos:

- Recopilar, evaluar y procesar la información disponible acerca de las formulaciones mucoadhesivas vaginales y anales empleadas en la prevención de la transmisión del VIH.
- Ofrecer la información de las diversas fuentes científicas consultadas en un único documento que aúne los aspectos más importantes de cada formulación; mecanismo de acción, ventajas y desventajas, ensayos realizados, eficacia, etc.
- Demostrar que las formulaciones mucoadhesivas vaginales y anales suponen una herramienta útil en la prevención de la transmisión sexual del VIH.

IV.- MATERIAL Y MÉTODOS

El presente documento se ha realizado a partir de la búsqueda y revisión bibliográfica de publicaciones científicas que aborasen temas enfocados al VIH, a su prevención y a su tratamiento, así como de la información que diversas organizaciones especializadas en el tema disponen en sus correspondientes páginas web (ONUSIDA, GeSIDA, OMS VIH/SIDA, InfoSIDA, Pubmed, etc.).

Con toda la información recopilada, se ha realizado un análisis que permita plasmar en el siguiente documento los conocimientos adquiridos relacionados con el VIH, en especial con su prevención mediante el uso de las diferentes formulaciones mucoadhesivas hoy en día disponibles, atendiendo a los estudios y ensayos realizados sobre las mismas, describiendo como han ido evolucionando en los últimos años y comentando qué se espera de ellas en un futuro.

V.- RESULTADOS Y DISCUSIONES

1.- VAGINA Y RECTO: ANATOMÍA Y CARACTERÍSTICAS

1.1.- Vagina

La vagina consiste en un conducto fibromuscular en forma de tubo de unos 7-10 cm de longitud que se extiende desde el vestíbulo vulvar hasta el cuello del útero⁽¹³⁾. Presenta una pared con un espesor de unos 150-200µm que se compone de 4 capas, quedando de la más superficial a la más interna de la siguiente manera⁽¹⁴⁾; la capa epitelial superficial, escamosa, estratificada y no secretora, la lámina propia o túnica, constituida por colágeno y elastina, vascularizada y con canales linfáticos, la capa muscular, formada por músculo liso en disposición circular en la parte interior y longitudinal en la exterior y la capa adventicia, formada por tejido conectivo y vasos sanguíneos. No posee adipocitos, folículos pilosos ni glándulas secretoras. Sin embargo, sí que presenta un fluido vaginal constituido en su mayoría por trasudación de las células cervicales y vaginales⁽¹⁴⁾.

Es importante conocer las características fisiológicas de esta zona para poder desarrollar una formulación adecuada a la misma, ya que los diversos factores de la zona afectarán tanto a la difusión como a la retención, absorción y liberación del medicamento en la vagina. Dentro de estas características encontramos:

- **Flujo vaginal:** Es el principal factor a tener en cuenta en el desarrollo de formulaciones de administración vaginal, ya que puede comportarse tanto como aliado como como enemigo. Cubre el epitelio vaginal y su mera presencia física y alta actividad enzimática suponen una barrera tanto en la liberación como en la absorción de fármacos. Además, generalmente es el medio en el que nuestro fármaco deberá disolverse, surgiendo la posibilidad de que los componentes del mismo interfieran en su actividad. En adición, se ve sometido a cambios dinámicos en su volumen y composición, que también afectarán a la farmacocinética de nuestros fármacos^(13,15,16).
- **pH:** Presenta un valor de 3,5 - 4,5, ya que las sustancias liberadas por el epitelio son transformadas por la microbiota en ácido láctico como producto final, responsable del pH de la zona. Por otro lado, las secreciones menstruales, cervicales y uterinas y el semen tendrán acción alcalinizante^(16,17).
- **Microbiota:** Desempeña un papel importante en la definición del entorno al que se van a ver sometidos los productos que se apliquen. Los microorganismos presentes varían en función de las condiciones fisiológicas de la vagina, que a su vez dependen de la edad, del ciclo menstrual, del embarazo, de infecciones, etc. Concretamente, la microbiota vaginal se compone de cocos y bacilos Gram positivos y negativos, tanto aerobios como anaerobios, con predominio de los aerobios en condiciones normales. Uno de los grupos más importantes lo constituyen los lactobacilos, bacterias Gram positivas responsables del pH ácido de la vagina⁽¹³⁾.
- **Barreras naturales:** El epitelio vaginal y la capa de moco que lo recubre actúan como barrera física frente a infecciones, por lo que ésta deberá mantenerse intacta cuando se administren sustancias en la zona⁽¹⁸⁾.
- **Células inmunes:** Los ganglios linfáticos situados alrededor de la vagina proporcionan una inmunidad protectora mediada por sistemas celulares y humorales. Sin embargo, el hecho de que existan células susceptibles de ser infectadas por el VIH, como son los linfocitos CD4, actúa como arma de doble filo, ya que las células dendríticas presentadoras podrían facilitar el contacto entre el virus y los linfocitos CD4 circundantes^(14,19).

1.2.- Recto y ano

El recto consiste en una cavidad que comienza al final del intestino grueso, tras el colon sigmoide, y termina en el ano. Generalmente está vacío, ya que las heces se almacenan un poco más arriba, en el colon descendente. Cuando éste último se llena, las heces pasan al recto y aparece la necesidad de defecar. Por otro lado, el ano es la abertura existente al final del tubo digestivo, mediante la cual las heces salen al exterior. Esta estructura está formada por capas superficiales del cuerpo, como la piel, y por el intestino. Un anillo muscular, denominado esfínter anal, lo mantiene cerrado hasta que la persona realiza una deposición. La pared del recto se compone de un tejido rojo brillante que contiene glándulas mucosas similares a las del revestimiento del resto del intestino. Su mucosa es relativamente insensible al dolor, a diferencia de los nervios del ano y de la piel adyacente, que son muy sensibles^(20,21).

Al igual que ocurría en la vagina, el recto presenta una serie de características fisiológicas que deberán tenerse en cuenta a la hora de desarrollar formulaciones indicadas para uso anal y/o rectal. La ampolla rectal mide unos 12cm y su pared presenta un líquido de recubrimiento más o menos viscoso con un pH en torno a 6-8 y de poca capacidad tampón. El conducto anal, por su parte, mide unos 3cm. Presenta vascularización tanto venosa como linfática y en cuanto a los mecanismos de absorción de medicamentos en la zona tenemos la difusión pasiva, el transporte paracelular y el transporte mediante transportadores. Dichos mecanismos se verán afectados por las características fisiológicas de la zona, así como por factores físico-químicos e inherentes a la formulación, como el pH, posibles interacciones con los excipientes y la viscosidad de los mismos.

2.- MUCOADHESIÓN

Del mismo modo que se han introducido brevemente los aspectos más importantes de las zonas a las que se dirigen las formulaciones de las que se hablará a continuación, también es necesario introducir el proceso por el que dichas formulaciones interaccionarán con las zonas de aplicación, la mucoadhesión^(18,22,23).

El término bioadhesión hace referencia al estado en el que dos materiales, al menos uno de ellos de origen biológico, se mantienen unidos durante un tiempo prolongado debido a la presencia de fuerzas interfaciales. Cuando dicha unión implica el contacto con una zona mucosa, el término pasa a denominarse mucoadhesión. Este fenómeno es aprovechado por las ciencias farmacéuticas para desarrollar formulaciones que refuercen los efectos de un determinado principio activo, ya no solo por incrementar el tiempo de contacto entre éste y la zona a la que va dirigido, sino porque también permite llevar a cabo un control en la liberación del mismo desde el sistema y en su absorción en el tejido diana, lo que se traduce en un mayor control y modificación de la biodisponibilidad del fármaco en el organismo, ya sea a nivel local, o sistémico. Para que se pueda producir este control en la liberación, la industria farmacéutica podrá hacer uso de sistemas tales como matrices, pellets, liposomas, microemulsiones, dispersiones sólidas, sistemas transdérmicos, ciclodextrinas, bombas osmóticas o sistemas bioadhesivos.

Los sistemas bioadhesivos, concretamente los mucoadhesivos, se basan, como ya se ha comentado, en la interacción entre la formulación y el mucus o la mucosa de la zona diana. Esta interacción, por lo general, se obtiene mediante la inclusión de diferentes polímeros en la formulación, cuyas cadenas crearán enlaces con las mucinas del mucus mediante fuerzas de Van der Waals, enlaces de hidrógeno y/o interacciones electrostáticas.

Los polímeros mayoritariamente empleados serán aquellos que contengan numerosos grupos hidroxilo o carboxilato, así como derivados del ácido poliacrílico o de la celulosa, quitosano, ácido hialurónico, carrageninas, alginatos y gomas.

El mecanismo de adhesión en sí por parte de ciertas macromoléculas a los tejidos mucosos aún no está del todo bien comprendido, aunque lo que sí está claro es que la sustancia mucoadhesiva deberá extenderse sobre la superficie en cuestión, propiciando un contacto cercano y extenso que promueva la difusión de sus cadenas hacia el interior del moco, surgiendo así las fuerzas de atracción y repulsión, debiendo predominar las primeras para llegar al éxito. Por lo tanto, podemos dividir el mecanismo de mucoadhesión en dos etapas; la etapa de contacto, caracterizada, como su propio nombre indica, por la puesta en contacto entre la sustancia mucoadhesiva y la membrana mucosa, así como por la extensión e incremento de la formulación a través del tejido (humectación), y la etapa de consolidación, en la que se producirán diversas interacciones físico-químicas que consolidarán y reforzarán la unión adhesiva (Figura 2)⁽¹⁸⁾.

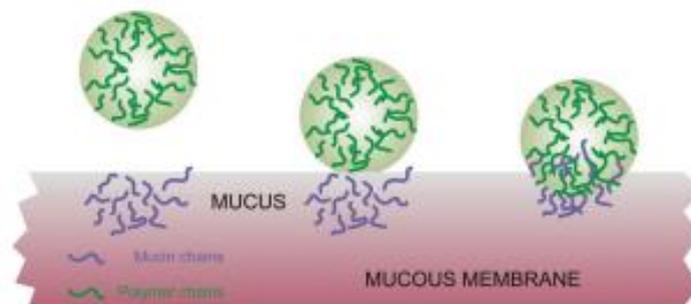


Figura 2.- Etapas de la mucoadhesión⁽¹⁸⁾

Existen varias teorías que explican algunas de las observaciones experimentales realizadas durante el proceso de bioadhesión, aunque ninguna de ellas es capaz de explicar todas y cada una de las interacciones que constituyen el enlace bioadhesivo. Algunas de estas teorías son la teoría electrónica, la teoría de la adsorción, la teoría de la humectación, la teoría de la difusión, la teoría de la fractura, la teoría mecánica y la teoría de la vesícula acoplada a la mucosa.

Por último, como factores que modifican o afectan a la mucoadhesión encontramos el peso molecular, el entrecruzamiento, la flexibilidad, la presencia de grupos funcionales, la hidratación, la carga eléctrica y la concentración.

3.- FORMULACIONES MICROBICIDAS MUCOADHESIVAS

Las formulaciones microbicidas mucoadhesivas surgen inicialmente en forma de administración vaginal en los años 90 como respuesta y defensa contra los factores socioculturales y biológicos que exponían y siguen exponiendo a las mujeres a contraer la infección por el VIH, sobre todo a aquellas que viven en países en vías de desarrollo o con ingresos bajos. Actualmente también existen formulaciones de administración anal, indicadas en personas que practican el sexo anal. Se definen como cualquier agente incluido en una formulación tópica diseñado para prevenir la propagación de patógenos de transmisión sexual, ya sea a través de la muerte celular, de la inactivación de los mecanismos celulares o de virales, de la formación de una barrera física entre las células y los patógenos o mediante la mejora de los mecanismos de protección natural del cuello uterino, la vagina y el recto⁽²⁴⁾.

Estas formulaciones pueden clasificarse en aquellas que no incluyen principios activos, tales como surfactantes, polianiones, acidificantes y anticuerpos monoclonales neutralizadores de la gp120, y aquellas que sí incluyen fármacos antirretrovirales, como son los inhibidores de la fijación y de las enzimas virales (Figura 3)⁽¹⁶⁾. En este documento vamos a utilizar una clasificación basada en el propio tipo de formulación empleado atendiendo al orden de aparición del mismo a lo largo de la historia, distinguiendo así entre **geles, anillos vaginales, comprimidos, films, nanomicrobiocidas, fibras electrohiladas y probióticos microbicidas**.

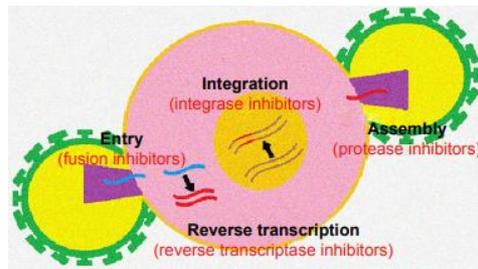


Figura 3.- Principales fármacos antirretrovirales y su momento de actuación en el ciclo viral⁽²⁴⁾

3.1.- Geles

Los geles fueron la primera forma farmacéutica considerada para utilizarse en la PrEP del VIH. Consisten en sistemas semisólidos formados por un líquido, generalmente agua, y un agente sólido que actúa como gelificante y otorga la estructura y consistencia de los mismos, que se pueden utilizar tanto con efectos locales como sistémicos⁽¹⁵⁾. Deben ser fáciles de utilizar, de extensión rápida, seguros y adecuados para la zona de aplicación, así como evitar en la medida de lo posible el aclaramiento vaginal, que disminuiría su eficacia y protección. Para evitar este último suceso, se recurre al uso de sustancias adhesivas o de formulaciones que gelifiquen con la temperatura corporal. Dentro de este primer grupo y por orden de aparición en las últimas décadas, diferenciamos entre geles con surfactantes o tensioactivos, geles con polianiones o acidificantes, geles con lectinas, geles con anticuerpos monoclonales, geles con inhibidores específicos de la entrada y geles con inhibidores específicos de la replicación, siendo estos dos últimos los más eficaces, prometedores y útiles contra el virus, ya que emplean fármacos específicos de acción antirretroviral.

En cuanto a los geles con **surfactantes o tensioactivos**, el primero que surgió con intenciones microbicidas fue el gel con **nonoxynol-9 (N-9)**, cuya acción viricida se debía a la disminución de la tensión superficial de la membrana celular de los patógenos, dando lugar a la muerte de los mismos antes de que entrasen en contacto con la mucosa de la vagina. Sin embargo, rápidamente dejó de utilizarse, ya que aunque en un principio los resultados en animales parecían prometedores, los ensayos clínicos con mujeres sanas dejaron en evidencia que, además de no proteger frente al VIH, también aumentaba la frecuencia con la que aparecían lesiones vaginales^(24,25). Tras éste llegó el **Savvy gel®**, un gel con C31G (dimetilglicina + óxido de dietilamina) como agente surfactante que, a pesar de ser menos citotóxico que el N-9, también produjo en las mujeres bajo estudio efectos adversos como prurito, candidiasis, vaginosis bacterianas, vulvovaginitis y otra serie de problemas^(26,27).

Tras este primer fracaso, aparecieron los **geles con polianiones**, cuyo mecanismo de acción consiste en impedir la entrada del virus en las células creando una barrera física entre éste y la mucosa vaginal, ya que el exceso de cargas negativas del gel polianiónico interacciona con las zonas de carga positiva del virus e impide que éste se acerque a las células, es decir, que proporciona un revestimiento a la vagina como método de protección. Entre estos geles cabe destacar el **Carraguard**[®], también utilizado en la prevención del Virus del Papiloma Humano. Este gel contiene carragenina, un polisacárido derivado de algas que, al igual que con las formulaciones anteriormente descritas, no mostró eficacia contra el VIH, aunque sí demostró ser seguro y sin efecto dañino en la vagina, por lo que abrió el camino a futuras formulaciones que incluyesen en él antirretrovirales, actuando como medio portador de los mismos⁽²⁸⁾.

Entre los **geles con acidificantes** para PrEP del VIH encontramos el **BufferGel**[®], cuyo mecanismo de acción consistía en actuar como tampón frente al posible aumento del pH de la vagina cuando ésta entrase en contacto con el semen, el cual propicia el acceso del VIH a las células de la mucosa al alcalinizar el medio, de ahí la importancia de que ninguna formulación modifique el pH original de la vagina. Una vez más, a pesar de que la formulación fuese segura para el entorno vaginal, no protegía frente a la transmisión del virus⁽²⁴⁾.

Atendiendo a los fracasos anteriores debidos a la falta de efectividad, las investigaciones cambiaron de rumbo y se centraron en encontrar o diseñar nuevas sustancias que actuasen directamente contra el virus, desde nuevos polianiones y anticuerpos monoclonales capaces de reconocer el VIH hasta principios activos antirretrovirales específicos de la fusión, como el Maraviroc⁽²⁴⁾. De esta manera surge el gel **PRO2000**[®], un **gel polianiónico** cuyo principio activo consistía en un polímero de naftalenosulfonato que se une a la gp120 del virus e impide el reconocimiento de la misma por parte de los receptores CD4 de los linfocitos. Aunque este nuevo gel parecía esperanzador, ya que dio buenos resultados in vitro y en animales y era seguro para la vagina, de nuevo los resultados clínicos en mujeres fueron estadísticamente no significativos y estudios posteriores demostraron su ineficacia en la protección frente al VIH^(24,28). También se estudiaron otros geles de este tipo como **Vivagel**[®], que producía efectos adversos que podrían propiciar la infección por VIH y otros patógenos y **Ushercell**[®], con el mismo problema.

Tras éstos, aparecieron los **geles con lectinas** y los **geles con anticuerpos neutralizadores** de la gp120 del virus. En cuanto los primeros, encontramos el gel con **cianovirina-N** (CV-N), una sustancia obtenida a partir de cianobacterias capaz de unirse a la gp120 del VIH e impedir que éste penetre en la célula. Su mecanismo es diferente al que observábamos con el PRO2000[®], ya que ya no actúa por efecto de cargas, sino que en lugar de bloquear la unión de la gp120 al receptor CD4 de los linfocitos, actúa tras la unión de la misma e impide la fusión de sus membranas. Por primera vez, los estudios demostraron efectividad contra el VIH, por lo que se desarrollaron formulaciones con diversas concentraciones y se probaron en macacos, observando que no aparecían efectos adversos y que además ofrecían tanto protección vaginal como rectal. Debido al origen del principio activo y al elevado coste del proceso de obtención del mismo, se han desarrollado plantas transgénicas con un coste mucho menor que también presentan actividad favorable sin la aparición de efectos adversos⁽²⁴⁾. En cuanto a los **anticuerpos neutralizadores** de la gp120 del VIH, como **b12**, **2G12** y **PRO140**, a pesar de ser eficaces, son difíciles y caros de obtener a gran escala con la tecnología actual, por lo que no se contempla del todo su uso como microbicidas.

También encontramos **geles de péptidos con secuencias basadas en la gp41 del VIH** empleados para inhibir la fusión viral, solo que de nuevo, el alto coste de producción limita su uso como microbicidas⁽²⁸⁾.

En cuanto a los **geles con inhibidores específicos de la entrada** del virus, destaca el principio activo **maraviroc** (MVC), un antagonista de los receptores CCR5 de los linfocitos CD4. Al unirse el fármaco a estos receptores, bloquea la unión de los mismos al VIH, impidiendo así que éste penetre en las células y las infecte. El problema de este fármaco es que no es útil en todos los pacientes, ya que en algunos de ellos el virus, en lugar de utilizar el receptor CCR5 para ingresar en los linfocitos, utiliza el receptor CXCR4. En uno de los ensayos realizados con el MVC, se utilizó un gel de hidroxietilcelulosa como portador del principio activo y se probó en ratones humanizados a una concentración del 2,2%. En las hembras de estos animales tratadas con la formulación y expuestas al VIH, se observó que, tras una hora desde la aplicación del gel, se mantenía una protección frente al virus, a diferencia de en aquellos sujetos que habían sido tratados con placebo. En otro ensayo realizado en macacos con una formulación al 3,3% de MVC también se logró la protección frente al virus, permitiendo además descubrir que dicha protección dependía en gran medida de la concentración de fármaco y del tiempo transcurrido entre la aplicación y el contacto con el VIH, siendo ésta de 2h como máximo. Por este motivo y debido al poco tiempo de residencia de los geles en la vagina, se formularon otro tipo de geles que, en lugar de utilizar hidroxietilcelulosa como portador del principio activo, empleaban silicona, consiguiendo éstos últimos mayores concentraciones y más sostenidas en el tiempo^(24,29,30).

Para finalizar este primer grupo de formulaciones mucoadhesivas en forma de gel, encontramos los **geles con inhibidores de las enzimas implicadas en la replicación viral**. Éstos surgen como respuesta a que la mayoría de los anteriores no lograsen los resultados esperados, ya que muchos de ellos no eran lo suficientemente eficaces, eran excesivamente costosos o producían daños en el organismo. De esta manera, el foco de atención se centró en los **inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos** (ITIAN) y en los **inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos** (ITINN).

En cuanto a los **ITIAN**, que fueron los primeros fármacos antirretrovirales que mostraron verdadera eficacia contra el VIH, destaca el **tenofovir** (TFV), un principio activo que bloquea la transcriptasa inversa del virus e impide que éste infecte y se replique en las células. El TFV constituye uno de los fármacos más estudiados y empleados con este fin, hasta tal punto de que hoy en día se usa frecuentemente tanto en administración oral (como tratamiento) como en administración vaginal (como prevención). Actúa como un análogo de nucleósido y precipita la detención de la transcripción del RNA del virus a DNA, impidiendo que posteriormente éste se integre en el genoma de la célula. Ha sido probado tanto en estudios *in vitro* como en modelos animales con macacos y ratones humanizados y en ensayos clínicos con humanos, demostrando su eficacia y seguridad en todos ellos, además de una gran aceptación entre las mujeres, situándose por tanto como un potencial y prometedor microbicida⁽²⁴⁾. Tanto es así que el estudio CAPRISA 004 demostró, a través de la aplicación pre y postcoital de un gel de TFV al 1%, que la adquisición del VIH se reducía en un 39% y en hasta un 54% en el caso de alta adherencia al tratamiento^(24,31). Otros estudios mostraron que concentraciones de TFV $\geq 100\text{ng/mL}$ en fluido vaginal se asociaban a una protección del 65% contra el VIH y que concentraciones $\geq 1.000\text{ng/mL}$ se asociaban a una protección del 76%, siempre y cuando la adherencia al tratamiento fuese la adecuada⁽³²⁾, ya que estudios

como el ensayo de VOICE en poblaciones africanas dieron como resultados que el gel de TFV al 1% no reducía la probabilidad de contagio, muy probablemente debido a que en esta zona la adherencia al tratamiento era muy pobre⁽³³⁾. También con el TFV como principio activo (p.a.), se han desarrollado bigeles de fases acuosa y oleosa que mejoran tanto la disolución como la absorción del p.a, siendo las formulaciones con mayor proporción oleosa las que presentan mayor adherencia al tejido y mayor liberación de p.a. de forma controlada⁽³⁴⁾.

Por otro lado, encontramos los **ITINN**, que, a diferencia de los anteriores, actúan de manera no competitiva uniéndose al sitio alostérico de la enzima, induciendo cambios conformacionales en la misma que la inutilizan. Ejemplo de estos inhibidores usados como microbicidas en PrEP son la **dapivirina** (DPV) y la **rilpivirina** (RPV). La DPV es, al igual que lo era el TFV en los ITIAN, el fármaco más estudiado y con mejores resultados de este grupo. Estudios realizados con formulaciones al 1% en DPV dieron muy buenos resultados *in vitro* incluso en presencia de semen y además no produjeron efectos adversos en la vagina⁽³⁵⁾. Existen además fármacos inhibidores específicos de la transcriptasa inversa del VIH-1, como son el **MIV-150** (un derivado de fenetiltiazoliltiourea) y el **UC78** (tiocarboxanilida)⁽²⁴⁾. El MIV-150 también se ha utilizado en combinación con otras sustancias como el Carraguard®, que, como ya se dijo anteriormente, a pesar de no presentar efecto *per se*, sí que era muy adecuado para incluir en él inhibidores como el MIV-150. Esta combinación demostró en diferentes estudios una mayor actividad que la del inhibidor aislado, aunque sí es cierto que *in vivo* el efecto predominante era el de barrera protectora ejercido por el Carraguard®, por lo que finalmente, el mayor potencial lo presentaba el MIV-150 sin combinación. Este mismo se ha puesto también en combinación con **acetato de zinc**, mostrando una protección de hasta 24h tras la aplicación frente al Virus de la Inmunodeficiencia Simia o (VIS), es decir, mayor actividad que por sí solo.

Para terminar, también se han estudiado combinaciones de los 3 anteriores, **MIV-150 + Carraguard® + Acetato de Zinc** (MZC), dando ésta muy buenos resultados en macacos y resultados prometedores en mujeres, siendo seguro y tolerado por las mismas, aunque si es cierto que el efecto antiviral como tal sigue siendo proporcionado únicamente por el MV-150. Además, el MZC también ha demostrado protección en la mucosa rectal de macacos, por lo que es muy probable que en un futuro salgan estudios en humanos en administración rectal, que por lo general es una vía que suele estar mucho menos investigada en la prevención del VIH y que sería muy interesante explorar^(24,36).

Muchos de los sistemas anteriormente comentados también pueden emplearse en administración rectal, solo que para ello deben modificarse algunos de las sustancias incluidas en las formulaciones, ya que la vagina y el recto presentan propiedades diferentes que hacen inevitable una modificación de los sistemas. Ejemplo de este tipo de formulaciones rectales son el **gel rectal de TFV al 1%** (RF gel) o el **gel reducido en glicerina de TFV al 1%**⁽³⁷⁾.

3.2.- Anillos vaginales

Los anillos vaginales (AV) consisten en dispositivos flexibles de forma circular que se insertan en la vagina y permiten una liberación prolongada, controlada o predecible y sostenida de sustancias medicinales (semanas-meses).

Esta nueva formulación facilita el cumplimiento del tratamiento por parte de las pacientes, ya que no es necesario que se aplique nada sobre la vagina continuamente o cada pocas horas, como ocurría con los geles. Además, puesto que la eficacia de la PrEP dependía de la adherencia al tratamiento, esta nueva forma de dosificación supone una ventaja que facilitará e incrementará la protección frente al VIH. En contra, presentan el inconveniente de que son más caros, aunque el hecho de mejorar la adherencia compensa este defecto⁽¹⁵⁾. En primer lugar, surgieron como métodos anticonceptivos, como el famoso NuvaRing®, presentando como ventajas una facilidad en la colocación y que son indoloros, inodoros e indetectables, lo que se traduce en una gran aceptación por parte de las mujeres.

Estas formas de dosificación se clasifican en anillos formados por elastómeros de silicona y anillos formados por elastómeros termoplásticos. Los primeros AV de silicona con intenciones de usarse como PrEP fueron los **AV con N-9**, aunque no fueron realmente considerados, ya que esta sustancia ya no solo había demostrado su ineficacia en mujeres en la prevención del VIH, sino que además les había generado daños⁽³⁸⁾. También aparecieron **AV que incluían MVC**, los cuales permitían una liberación controlada durante unos 28 días, alcanzando además niveles mayores a la concentración mínima inhibitoria (CI50), demostrando que estos anillos eran más eficaces que los geles con MVC y además más adecuados para las mujeres⁽³⁹⁾. Siguiendo la línea de los geles, también se han estudiado **anillos con MZC y levonorgestrel (MZCL)**, surgiendo así unos anillos que además de intentar proteger frente al VIH y al VPH, también tuviesen acción anticonceptiva⁽⁴⁰⁾.

También se utilizaron inhibidores de las enzimas virales, tanto ITIAN como ITINN, en este tipo de formulaciones, como la DPV y el TFV, teniendo ambos un gran desarrollo en este tipo de formulaciones. Se estudiaron tanto **anillos de silicona** como de **poliuretano con TFV**, cuyos ensayos in vitro demostraron su seguridad en animales y, en el caso de los de poliuretano, se emplearon en un grupo control y demostraron una protección significativa, así como la ausencia de daños toxicológicos⁽⁴¹⁾.

Para mejorar las cualidades del anillo con TFV, se llevaron a cabo estudios con **tenofovir disoproxil fumarato (TDF)**, profármaco del TFV. Este profármaco mejoraba los resultados del TFV porque presenta un mejor perfil de absorción al mejorar su permeabilidad tisular y celular, además de que su metabolito activo tiene una semivida mayor.

En el caso de los **anillos con DPV**, también se han realizado numerosos estudios como el estudio ASPIRE, un ensayo en fase III de AV de silicona con DPV que demostró eficacia en mujeres africanas previniendo la infección en un 27% de los casos, 37% para aquellos casos bien adheridos al tratamiento y 57% en mujeres de más de 21 años. Otros estudios como “The Ring Study” han llegado prácticamente a los mismos resultados⁽⁴²⁾. También se han llevado a cabo estudios de **AV de DPV** (también existe la versión con TFV) **con anticonceptivos como levonorgestrel**, estando éstos próximos a su comercialización, ya que se encuentran en ensayos de fase III.

Para finalizar este grupo de formulaciones, decir que la gran aceptación por parte de las mujeres, así como la posibilidad que ofrecen de combinar diferentes principios activos, hizo que se creasen vías de investigación para conseguir AV con diferentes acciones, como el **AV de TFV y aciclovir**, que previene de manera conjunta el VIH y el Virus del Herpes Simple (VHS)^(43,44).

Por tanto, los AV constituyen una de las formas farmacéuticas más prometedoras a largo plazo, ya que sus numerosas ventajas los convierten, como ya se ha comentado, en un método útil, eficaz y de fácil cumplimiento.

3.3.- Comprimidos

Los comprimidos consisten en sistemas sólidos diseñados para liberar el principio activo al ser introducidos en la vagina. Presentan mayor precisión de dosis y mejor estabilidad que las formulaciones en gel, además de que son baratos y fáciles de fabricar. Permiten además diferentes tipos de liberación, como la inmediata, la sostenida o la retardada, necesitando esta última sistemas adhesivos que permitan al comprimido mantenerse en la zona de aplicación. También pueden incluirse en ellos polímeros que en contacto con medios acuosos gelifiquen y permitan la difusión del p.a a través del gel formado (Figura 4)⁽²⁴⁾.

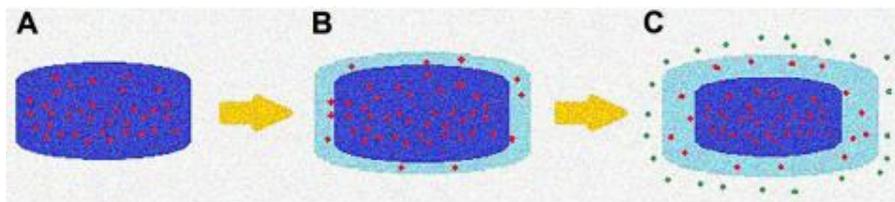


Figura 4.- Liberación de principio activo en comprimidos gelificantes⁽²⁴⁾

De esta manera, encontramos diferentes formulaciones de comprimidos, como los fabricados con **quitosano** y **HPMC** (hidroxipropilmetilcelulosa) que incluyen **TFV**, o los comprimidos de **emtricitabina** y **TFV**, que demostraron en sus estudios resultados similares a los obtenidos con el gel de TFV al 1%.

Los últimos estudios se basan en alternativas de diseño como los **comprimidos osmóticos con IQP-058**, que han demostrado la capacidad de liberar grandes cantidades de p.a. en la mucosa vaginal durante 10 días⁽²⁴⁾.

3.4.- Films

Los *films* o películas vaginales son sistemas de administración de medicamentos que consisten en unas tiras finas de polímeros solubles que en contacto con el agua se disuelven rápidamente y liberan el principio activo al medio. En nuestro caso, dicha disolución y liberación se produce cuando entran en contacto con la mucosa vaginal. Al contacto con la misma, producen una especie de gel de superficie lisa, viscosa y bioadhesiva que queda retenido en la vagina durante largos periodos de tiempo. Son suaves, flexibles, de fácil uso y sin ningún tipo de borde afilado que complique su colocación, por lo que presentan una gran aceptación entre las pacientes, además de un relativo bajo coste de producción. Como desventaja, al ser formas de administración bastante pequeñas (cuadrados de unos 5-10cm), no pueden incluir grandes cantidades de principio activo. Además, dependen del flujo vaginal para disolverse, principal factor que reduce su fiabilidad, ya que como sabemos, el fluido vaginal varía en su composición y volumen en función de las características de la paciente^(24,45). En cuanto a la composición de los *films*, encontramos el propio fármaco, polímeros mucoadhesivos y polímeros plastificantes. Entre los polímeros mucoadhesivos, que deben ser seguros, destacan los poliácridatos, el polietilenglicol, el alcohol polivinílico (PVA) y derivados de celulosa. Entre los plastificantes, destacan el glicerol y los polietilenglicoles (PEG)⁽⁴⁶⁾.

Los primeros *films* que se estudiaron contenían **N-9**, ya que surgieron a la vez que los geles con finalidad PrEP. Al igual que éstos, se descartaron rápidamente porque, además de no demostrar eficacia contra el VIH, producían daños en el tracto vaginal. Después, surgieron otros *films* como el de **poliestireno de sulfonato de sodio** y el **RC-101**, aunque ninguno de ellos llegó a los ensayos clínicos. Actualmente se están desarrollando *films* que contengan fármacos antirretrovirales ya que, una vez más, estos son los fármacos que mejores resultados han obtenido y que mayores esperanzas suponen para el futuro. De esta manera surgen *films* como el de **hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) con abacavir**, que en modelos animales demostró ser seguro y eficaz. También encontramos estudios sobre *films* con **DPV** que, de nuevo, es el principio activo más estudiado. Estos han demostrado en recientes ensayos de fase I que son seguros y que liberan el contenido en concentraciones suficientes para bloquear al VIH⁽²⁴⁾.

Por último, también existen *films* microbicidas que contienen otros ITIAN, como el *film* de **PVA con pirimidina IQP-0528**, que según los estudios supone un seguro y potencial microbicida en la prevención del VIH⁽⁴⁷⁾, o el *film* de **PEG con el antirretroviral UAM01398**.

3.5.- Nanomicrobicidas

Como ya se ha comentado anteriormente, a pesar de que la mayoría de los esfuerzos se están centrando en buscar y estudiar nuevos principios activos candidatos a proteger frente al VIH, en la última década ha ganado un gran peso el avance en el diseño de los sistemas que los contienen. Una de estas estrategias ha sido la formulación de nanosistemas microbicidas, que consisten en nanopartículas poliméricas constituidas por fibras entrecruzadas que actúan de transportadores de p.a. de manera muy efectiva, ya que cuentan con la gran ventaja de que, al ser tan pequeñas, pueden atravesar las diferentes capas del tejido vaginal y rectal e incluso penetrar en las células para liberar allí el p.a y proteger frente al VIH (Figura 5)⁽⁴⁸⁾.

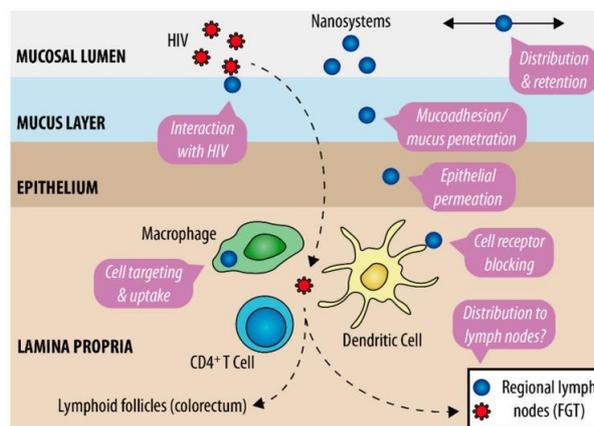


Figura 5.- Potencial de las nanopartículas en las diferentes capas vaginales⁽⁴⁸⁾

Los materiales más utilizados en su recubrimiento son la plata y el PVP, ya que ambos presentan una adhesión adecuada e incluso acción *per se*, como es el caso de la plata (Ag). Además de poderse utilizar de manera individual, también se han valorado formulaciones de **nanopartículas de plata con anticuerpos monoclonales**, aunque, una vez más, los principios activos más estudiados son el **TFV** y la **DPV**, concretamente nanopartículas de los mismos envueltas en plata e incluidas en un gel, ya que éstos mejoran su tiempo de residencia en la zona de aplicación.

Las nanopartículas son capaces de liberar el principio activo durante 24h a diferentes pH, lo que las hace ideales tanto para prevención vaginal como rectal. También se han desarrollado nanopartículas de **ácido poli-láctico-co-glicólico (PGLA) con rilpivirina** incluidas en un gel termosensible que ha dado muy buenos resultados contra el VIH en ratones humanizados, aunque la rilpivirina se usa más en administración intramuscular. Los últimos estudios se basan en modificar la superficie de las nanopartículas para mejorar la concentración de fármaco liberado en los lugares de acción. De esta manera surgen nanopartículas de **saquinavir con anticuerpos Anti-CD4**, los cuales permiten la unión a los linfocitos y la liberación del propio principio activo en los mismos. También destacan materiales sensibles a estímulos como el pH o la temperatura, surgiendo así nanopartículas de **PLGA** y un copolímero del ácido metacrílico denominado **Eudragit® S-100** cargadas con **TFV** para que se activen en presencia de líquido seminal⁽²⁴⁾.

3.6.- Fibras electrohiladas

Las fibras electrohiladas surgen como alternativa a las formas farmacéuticas convencionales anteriormente descritas. Consisten en fibras poliméricas cargadas con principios activos que se obtienen a través de una técnica denominada “electrospinning”, la cual consiste en aplicar fuerzas electrostáticas hasta formar las fibras. Los polímeros más usados en su fabricación son el ácido poliglicólico (PGA), el ácido poliláctico (PLA), la policaprolactona (PCL) y el ácido poli-láctico-co-glicólico (PLGA) y, a diferencia de las nanopartículas, que podían introducirse en las células y liberar el p.a, las fibras sólo pueden controlar la liberación y difusión del fármaco a través de su erosión y degradación, empleando por lo general unos 15 minutos para dicho proceso, quizá menos si contienen agentes humectantes^(24,49,50).

Conseguir un agente microbicida en este tipo de formulación supone una herramienta muy útil en la prevención del VIH y otras infecciones cuando se usen previamente a las relaciones sexuales, aunque sí es cierto que su obtención a día de hoy supone un elevado coste.

Un ejemplo de este tipo de formulación son las **fibras electrohiladas de PVA con TFV**. Las nanofibras de PVA cargadas con TFV son capaces de liberar el 95% del fármaco en tan sólo 5 minutos, independientemente de la presencia o ausencia de semen, es decir, que lo libera tanto a pH vaginal como seminal. También existen **nanofibras con TFV sensibles a estímulos** que usan como base ácido hialurónico tiolado, permitiendo así la liberación del fármaco sólo en presencia de semen, así como **dispersiones sólidas electrohiladas de MVC** con PVP o polióxido de etileno.

Por lo general, este tipo de formulaciones permiten protegerse frente al VIH de manera dependiente al coito, aunque si se emplease una formulación de liberación sostenida, también podría emplearse de manera independiente al mismo, suponiendo así un avance más en la PrEP del VIH. Además, algunos estudios avalan el uso de las fibras como anticonceptivas cuando éstas se cargan con principios activos con dicho fin, suponiendo por tanto una forma más de controlar embarazos no deseados y permitiendo una salud reproductiva adecuada.

El hecho de que tanto las fibras, como los geles, anillos y demás formulaciones puedan combinar diversos principios activos indicados para diferentes enfermedades o situaciones abre la puerta a las tecnologías de acción multipropósito o MPTs, hacia las que se enfocan nuevas investigaciones.

3.7.- Probióticos microbicidas

Los probióticos vaginales se han investigado como estrategia binaria en la prevención de la vaginosis bacteriana y el VIH. Para ello, se ha realizado un estudio experimental innovador utilizando células epiteliales cervicales y vaginales inmortalizadas que permiten estudiar las propiedades funcionales de *Lactobacillus jensenii*, que, como ya se ha comentado al inicio de este capítulo, constituye el grupo mayoritario en la microbiota de la vagina. Este grupo de bacterias se ha rediseñado para que exprese el **inhibidor de entrada del VIH cianovirina-N**. Las bacterias modificadas colonizan las células epiteliales en un margen de 24-72h y tras éstas se realizan estudios y controles del epitelio para ver si aparecen factores apoptóticos o proinflamatorios, entre otros.

En principio estos sistemas presentan costes muy elevados, así como controversia en su uso, pero tras observar que en ratones las bacterias producen elevados niveles de CV-N y que en macacos el perfil es seguro y sin problemas toxicológicos, es posible que en futuro su uso en humanos sea posible y además presente impactos beneficiosos en el tejido vaginal⁽⁵¹⁾.

3.8.- Combinaciones y otros sistemas

- Tenofovir y dapivirina: Su administración en forma de películas de polímeros en estudios *ex vivo* permite una mayor concentración de DPV en el tejido vaginal, aunque la concentración de TFV no experimenta dicho aumento⁽⁵²⁾.
- Dapivirina y maraviroc: En AV, los ensayos en fase I demostraron un buen perfil de seguridad, además de obtener mayores concentraciones de DPV en plasma, que en caso de ir sólo y no en combinación, los niveles en sangre eran mucho menores⁽⁵³⁾.
- Nanopartículas de PLGA cargadas con raltegravir y efavirenz incluidas en un gel de etilcelulosa termosensible⁽⁵⁴⁾.

Otros sistemas que se han sometido a estudio y que intentan mejorar las cualidades de otras formulaciones son los **liposomas de octilglicerol (OG)** como sistema de administración de microbicidas vaginales. En comparación con las formulaciones de gel convencionales, la formulación con liposomas parece ofrecer una mejor actividad contra el VHS y el VIH-1, así como frente a *N. gonorrhoeae*. Además, presentan un perfil de seguridad bastante adecuado, puesto que no causaron ningún daño en la microbiota vaginal. Esta seguridad se demostró *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* y en ninguna se observó toxicidad, al igual que tampoco se observó cuando se expuso a tejido ectocervical durante más de 2h en macacos. Por tanto, los resultados de estos estudios indicaron que la formulación liposomal con OG puede proporcionar un producto microbicida seguro y efectivo sobre los hidrogeles tradicionales y, además, podría incluir también algunos de los principios activos indicados a lo largo del documento⁽⁵⁵⁾.

VI.- CONCLUSIONES

Tras todo lo expuesto en el documento y atendiendo a la creciente incidencia de contagios por VIH en mujeres especialmente desfavorecidas y en personas de países desarrollados con prácticas de riesgo, queda en evidencia la importancia del uso de las formulaciones mucoadhesivas en la prevención del VIH por transmisión sexual, así como la importancia de continuar su desarrollo durante los próximos años, ya que muchas de ellas aún necesitan mejorar sus condiciones y efectividades (demasiados fracasos y éxitos poco rentables).

Aun así, existen formulaciones que han dado resultados realmente positivos que deben emplearse como guía para el futuro de nuevos estudios y formulaciones con gran potencial cuyo fin sea el de reducir al máximo el contagio por VIH a nivel mundial.

VII.- BIBLIOGRAFÍA

1. OMS | VIH/SIDA [Internet]. WHO. World Health Organization; [consultado el 6 de junio de 2020]. Disponible en: http://www.who.int/topics/hiv_aids/es/
2. Alcamí J, Coiras M. Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2011;29(3):216-26.
3. VIH-1 | Definición | infoSIDA [Internet]. [consultado el 8 de junio de 2020]. Disponible en: <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/glossary/1111/vih-1>
4. VIH-2 Definición [Internet]. infoSIDA. [consultado el 8 de junio de 2020]. Disponible en: <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/glossary/1112/vih-2>
5. Codina C, Martín MT, e Ibarra O. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Farmacía Hospitalaria Tomo II Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*; 2002:1493-1516.
6. El ciclo de vida del VIH El VIH/SIDA [Internet]. infoSIDA. [consultado el 8 de junio de 2020]. Disponible en: <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/73/el-ciclo-de-vida-del-vih>
7. VIH/sida [Internet]. [consultado el 6 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
8. Hoja informativa — Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida [Internet]. [consultado el 10 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>
9. Países de ingreso bajo | Data [Internet]. [consultado el 10 de junio de 2020]. Disponible en: <https://datos.bancomundial.org/nivel-de-ingresos/paises-de-ingreso-bajo>
10. Hechos y cifras: el VIH y el SIDA [Internet]. ONU Mujeres. [consultado el 10 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.unwomen.org/es/what-we-do/hiv-and-aids/facts-and-figures>
11. OMS | 10 datos sobre el VIH/sida [Internet]. WHO. World Health Organization; [consultado el 6 de junio de 2020]. Disponible en: <http://www.who.int/features/factfiles/hiv/es/>
12. Medicamentos contra el VIH autorizados por la FDA El VIH/SIDA [Internet]. infoSIDA. [consultado el 10 de junio de 2020]. Disponible en: <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/21/58/medicamentos-contr-el-vih-autorizados-por-la-fda>
13. Rohan L, Sassi A. Vaginal Drug Delivery Systems for HIV Prevention. *The AAPS Journal*. 2009;11(1):78-87.
14. Alexander NJ, Baker E, Kaptein M, Karck U, Miller L, Zampaglione E. Why consider vaginal drug administration? *Fertil Steril*. julio de 2004;82(1):1-12.
15. Veiga M, Ruiz R, Cazorla R, Martín A, Notario F. Vaginal Formulations for Prevention of Sexual Transmission of HIV. En: Ikwaras S, ed. *Advances in HIV and AIDS Control* [Internet]. Intech Open; 2018 [consultado el 13 de Junio de 2020]. p. 227-248.
16. Ferguson LM, Rohan LC. The importance of the vaginal delivery route for antiretrovirals in HIV prevention. *Ther Deliv*. 2011;2(12):1535-50.
17. Dobaría N, Mashru R, Vadia NH. Vaginal drug delivery systems: A Review of Current Status. *East Cent Afr J Pharm Sci*. 2007;10(1):3-13.
18. Carvalho F, Bruschi M, Evangelista R, Gremião M. Mucoadhesive drug delivery systems. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010;46(1):1-17.
19. Montoya CJ. Las células dendríticas en la infección por el VIH-. *Colomb Médica*. 2007;38:12.
20. Recto y ano - Trastornos gastrointestinales [Internet]. Manual MSD versión para público general. [consultado el 13 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/trastornos-gastrointestinales/biolog%C3%ADa-del-aparato-digestivo/recto-y-ano>.
21. Introducción al ano y el recto - Trastornos gastrointestinales - Manual MSD versión para público general [Internet]. [consultado el 13 de junio de 2020]. Disponible en:

- <https://www.msmanuals.com/es/hogar/trastornos-gastrointestinales/trastornos-anales-y-rectales/introducci%C3%B3n-al-ano-y-el-recto>.
22. Shaikh R, Raj Singh TR, Garland MJ, Woolfson AD, Donnelly RF. Mucoadhesive drug delivery systems. *J Pharm Bioallied Sci.* 2011;3(1):89-100.
 23. Komati S, Swain S, Rao MEB, Jena BR, Dasi V. Mucoadhesive Multiparticulate Drug Delivery Systems: An Extensive Review of Patents. *Adv Pharm Bull.* 2019;9(4):521-38.
 24. Notario-Pérez F, Ruiz-Caro R, Veiga-Ochoa M-D. Historical development of vaginal microbicides to prevent sexual transmission of HIV in women: from past failures to future hopes. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:1767-87.
 25. Weir SS, Roddy RE, Zekeng L, Feldblum PJ. Nonoxynol-9 use, genital ulcers, and HIV infection in a cohort of sex workers. *Genitourin Med.* abril de 1995;71(2):78-81.
 26. Feldblum P, Adeiga A, Bakare R, Wevill S, Lendvay A, Obadaki F et al. SAVVY Vaginal Gel (C31G) for Prevention of HIV Infection: A Randomized Controlled Trial in Nigeria. *PLoS ONE.* 2008;3(1):e1474.
 27. Peterson L, Nanda K, Opoku B, Ampofo W, Owusu-Amoako M, Boakye A et al. SAVVY® (C31G) Gel for Prevention of HIV infection in Women: A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial in Ghana. *PLoS ONE.* 2007;2(12):e1312.
 28. Fernández Romero J, Gil P, Ré V, Robbiani M, Paglini G. Microbicidas para la prevención de infecciones de transmisión sexual: estado actual y estrategias para la evaluación preclínica de nuevos candidatos. *Revista Argentina de Microbiología.* 2014;46(3):256-268.
 29. Neff C, Kurisu T, Ndolo T, Fox K, Akkina R. A Topical Microbicide Gel Formulation of CCR5 Antagonist Maraviroc Prevents HIV-1 Vaginal Transmission in Humanized RAG-hu Mice. *PLoS ONE.* 2011;6(6):e20209.
 30. Forbes CJ, Lowry D, Geer L, Veazey RS, Shattock RJ, Klasse PJ, et al. Non-aqueous silicone elastomer gels as a vaginal microbicide delivery system for the HIV-1 entry inhibitor maraviroc. *J Control Release Off J Control Release Soc.* 2011;156(2):161-9.
 31. MacQueen KM, Weaver MA, van Loggerenberg F, Succop S, Majola N, Taylor D, et al. Assessing Adherence in the CAPRISA 004 Tenofovir Gel HIV Prevention Trial: Results of a Nested Case-Control Study. *AIDS Behav.* 2014;18(5):826-32.
 32. Kashuba AD, Gengiah TN, Werner L, Yang K-H, White NR, Karim QA, et al. Genital tenofovir concentrations correlate with protection against HIV infection in the CAPRISA 004 trial: Importance of adherence for microbicide effectiveness. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 de julio de 2015;69(3):264-9.
 33. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodini N, Nair G, et al. Tenofovir-Based Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. *N Engl J Med.* 2015;372(6):509-18.
 34. Martín-Illana A, Notario-Pérez F, Cazorla-Luna R, Ruiz-Caro R, Veiga M. Smart Freeze-Dried Bigels for the Prevention of the Sexual Transmission of HIV by Accelerating the Vaginal Release of Tenofovir during Intercourse. *Pharmaceutics.* 2019;11(5):232.
 35. Nel AM, Smythe SC, Habibi S, Kaptur PE, Romano JW. Pharmacokinetics of 2 Dapivirine Vaginal Microbicide Gels and Their Safety Vs. Hydroxyethyl Cellulose-Based Universal Placebo Gel. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55(2):161-169.
 36. Calenda G, Villegas G, Barnable P, Litterst C, Levendosky K, Gettie A, et al. MZC gel inhibits SHIV-RT and HSV-2 in macaque vaginal mucosa and SHIV-RT in rectal mucosa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2017;74(3):e67-74.
 37. Rohan LC, Yang H, Wang L. Rectal Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP). *Antiviral Res.* 2013;100(0):S17-24.
 38. Malcolm K, Woolfson D, Russell J, Andrews C. In vitro release of nonoxynol-9 from silicone matrix intravaginal rings. *J Controlled Release.* 2003;91(3):355-64.
 39. Malcolm RK, Veazey RS, Geer L, Lowry D, Fetherston SM, Murphy DJ, et al. Sustained Release of the CCR5 Inhibitors CMPD167 and Maraviroc from Vaginal Rings in Rhesus Macaques. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(5):2251-8.

40. Ugaonkar SR, Wesenberg A, Wilk J, Seidor S, Mizenina O, Kizima L, et al. A novel intravaginal ring to prevent HIV-1, HSV-2, HPV, and unintended pregnancy. *J Control Release Off J Control Release Soc.* 2015;213:57-68.
41. Keller MJ, Mesquita PM, Marzinke MA, Teller R, Espinoza L, Atrio JM, et al. A Phase 1 Randomized Placebo-Controlled Safety and Pharmacokinetic Trial of a Tenofovir Disoproxil Fumarate Vaginal Ring. *AIDS Lond Engl.* 2016;30(5):743-51.
42. Palanee-Phillips T, Schwartz K, Brown ER, Govender V, Mgodini N, Kiweewa FM, et al. Characteristics of Women Enrolled into a Randomized Clinical Trial of Dapivirine Vaginal Ring for HIV-1 Prevention. *PLoS ONE [Internet].* 10 de junio de 2015 [consultado el 17 de junio de 2020];10(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4489588/>
43. Baum M, Butkyavichene I, Gilman J, Kennedy S, Kopin E, Malone A et al. An Intravaginal Ring for the Simultaneous Delivery of Multiple Drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2012;101(8):2833-2843.
44. Clark J, Clark M, Shelke N, Johnson T, Smith E, Andreasen A et al. Engineering a Segmented Dual-Reservoir Polyurethane Intravaginal Ring for Simultaneous Prevention of HIV Transmission and Unwanted Pregnancy. *PLoS ONE.* 2014;9(3):e88509.
45. Monteiro R, Palmeiro A, Martinez J, Palmeira R. Vaginal films for drug delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2013;102(7):2069-2081.
46. Srinivasan P, Zhang J, Martin A, Kelley K, McNicholl JM, Buckheit RW, et al. Safety and Pharmacokinetics of Quick-Dissolving Polymeric Vaginal Films Delivering the Antiretroviral IQP-0528 for Preexposure Prophylaxis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(7):4140-50.
47. Ham AS, Rohan LC, Boczar A, Yang L, Buckheit KW, Buckheit RW. Vaginal Film Drug Delivery of the Pyrimidinedione IQP-0528 for the Prevention of HIV Infection. *Pharm Res.* 2012;29(7):1897-907.
48. Mesquita L, Galante J, Nunes R, Sarmento B, das Neves J. Pharmaceutical Vehicles for Vaginal and Rectal Administration of Anti-HIV Microbicide Nanosystems. *Pharmaceutics.* 2019;11(3):145.
49. Blakney AK, Jiang Y, Woodrow KA. Application of Electrospun Fibers for Female Reproductive Health. *Drug Deliv Transl Res.* 2017;7(6):796-804.
50. Ball C, Woodrow KA. Electrospun Solid Dispersions of Maraviroc for Rapid Intravaginal Preexposure Prophylaxis of HIV. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(8):4855-65.
51. Yamamoto HS, Xu Q, Fichorova RN. Homeostatic properties of *Lactobacillus jensenii* engineered as a live vaginal anti-HIV microbicide. *BMC Microbiol.* 2013;13(1):4.
52. Akil A, Devlin B, Cost M, Rohan LC. Increased Dapivirine Tissue Accumulation through Vaginal Film Codelivery of Dapivirine and Tenofovir. *Mol Pharm.* 2014;11(5):1533-41.
53. Fetherston SM, Boyd P, McCoy CF, McBride MC, Edwards K-L, Ampofo S, et al. A silicone elastomer vaginal ring for HIV prevention containing two microbicides with different mechanisms of action. *Eur J Pharm Sci.* 2013;48(3):406-15.
54. Date AA, Shibata A, Goede M, Sanford B, La Bruzzo K, Belshan M, Destache CJ. Development and evaluation of a thermosensitive vaginal gel containing raltegravir + efavirenz loaded nanoparticles for HIV prophylaxis. *Antiviral Res.* 2012;96(3):430-6.
55. Wang L, Sassi AB, Patton D, Isaacs C, Moncla BJ, Gupta P, et al. Development of a liposome microbicide formulation for vaginal delivery of octylglycerol for HIV prevention. *Drug Dev Ind Pharm.* 2012;38(8):995-1007.